



A Relação da Periodontite com a Artrite Reumatoide e o Efeito do tratamento periodontal no quadro clínico de pacientes com Artrite Reumatoide

Monografia de revisão sistemática submetida à faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Ana Sofia Silva Ferreira

Orientadora: Doutora Marta dos Santos Resende

Professora Auxiliar da FMDUP

Coorientadora: Doutora Luzia Mendes

Professora Auxiliar Convidada da FMDUP

Porto, 2017

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora, Doutora Marta dos Santos Resende, e à coorientadora, Doutora Luzia Mendes, pelo excelente acompanhamento e paciência durante o desenvolvimento deste trabalho.

Quero agradecer também aos meus amigos, que me acompanharam durante estes anos e me apoiaram sempre, apostando em mim e confiando, acima de tudo, no meu trabalho.

Tenho um especial agradecimento para o meu namorado, que foi quem mais me apoiou nos dias em que já tinha esgotado a paciência e que sempre me incentivou a fazer melhor.

E por último, e mais importante, tenho que agradecer aos meus pais, os melhores pais do mundo, por terem tornado tudo isto possível, por me terem mostrado qual o caminho a seguir e me inculcaram que quem luta, sempre consegue.

Resumo

Introdução: A periodontite é uma doença inflamatória crónica da cavidade oral que tem sido associada a outras doenças inflamatórias sistémicas como a Artrite Reumatoide. Parecem partilhar características clínicas e patogénicas e as mesmas vias inflamatórias, com resposta imune celular e humoral semelhante e com perfil imunogenético comum. A relação entre estas doenças e o tratamento periodontal em doentes com artrite reumatoide tem sido matéria de grande estudo nos últimos anos de modo a tentar perceber se o tratamento periodontal induz melhorias clínicas nestes pacientes.

Objetivo: Este trabalho visa avaliar a evidência científica disponível sobre a influência do tratamento periodontal nos indicadores clínicos e laboratoriais da artrite reumatoide.

Metodologia: Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as orientações da organização Cochrane e em linha com o PRISMA *statment*. Para a pesquisa foram utilizadas as bases de dados da MEDLINE (PubMed), ISI Web of Knowledge (Thomson Reuters) e SCOPUS (Elsevier) durante o mês de Fevereiro de 2017, adaptando a estratégia de pesquisa à respetiva base de dados. Não foram impostos limites temporais e o idioma de pesquisa foi o inglês. Foram considerados elegíveis todo os estudos que avaliassem indicadores clínicos e laboratoriais da artrite reumatoide após o tratamento periodontal. Todos os casos clínicos e revisões foram rejeitados. A qualidade metodológica foi avaliada pela SIGN50 *guidelines*. Para classificar a evidência que emerge desta revisão sistemática foi utilizado o sistema GRADE.

Resultados: A pesquisa culminou na identificação de 687 estudos. A triagem por título e resumo permitiu eleger dez estudos para leitura integral. Destes, três foram eliminados por questões relacionadas com o desenho do estudo. Os sete estudos incluídos eram do tipo ensaio clínico de intervenção única com considerável heterogeneidade.

Conclusão: Os estudos incluídos demonstram, globalmente, uma melhoria dos indicadores clínicos e laboratoriais em doentes com artrite reumatoide após tratamento periodontal. Porém, não existe ainda evidência científica suficiente que permita afirmar de forma inequívoca os benefícios do tratamento periodontal na artrite reumatoide em razão do reduzido número de estudos, das limitações dos seus desenhos e heterogeneidade metodológica. Mais estudos são necessários.

Abstract

Introduction: Periodontitis is a chronic inflammatory disease of the oral cavity that has been associated with other systemic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. They seem to share clinical and pathogenic characteristics and the same inflammatory pathways, with similar cellular and humoral immune response and with common immunogenic profile. The relationship between these diseases and the periodontal treatment in patients with rheumatoid arthritis has been a matter of great study in recent years in order to try to understand if there are clinical improvements in these patients.

Objective: This study aims to evaluate the available scientific evidence on the influence of periodontal treatment on clinical and laboratory markers of rheumatoid arthritis.

Methodology: This systematic review was conducted according to the guidelines of the Cochrane organization and in line with the PRISMA *statement*. For the research, the MEDLINE (PubMed), ISI Web of Knowledge (Thomson Reuters) and SCOPUS (Elsevier) databases were used during 2017 February, adapting the search strategy to the respective database. No time limits were imposed and the search language was English. All studies evaluating clinical and laboratory markers of rheumatoid arthritis after periodontal treatment were considered eligible. All clinical cases and reviews were rejected. The methodological quality was evaluated by SIGN50 guidelines. To classify the evidence that emerges from this systematic review, the GRADE system was used.

Results: The research culminated in the identification of 687 studies. The triage by title and summary resulted in ten studies for full reading. Of these, three were eliminated for questions related to the design of the study. The seven included studies were single intervention clinical trial type with considerable heterogeneity.

Conclusion: The included studies demonstrate, overall, an improvement of the clinical and laboratories markers in patients with rheumatoid arthritis after periodontal treatment. However, there isn't still scientific evidence that can prove unequivocally the benefits of periodontal treatment in rheumatoid arthritis because of the limited number of studies, the limitations of its designs and the methodological heterogeneity. More studies are needed.

Abreviaturas

AAG- glicoproteína ácida α -1

Anti-CCP- anti-péptido citrulinado cíclico

Anti-CCP IgG- Imunoglobina G anti-péptido citrulinado cíclico

Anti-PPAD- IgG- Imunoglobina G anti- PAD

AR- Artrite reumatoide

BOP- sangramento à sondagem

CAL- perda de aderência

CRP- valor de proteína C-reativa

DAS28- *score* de atividade de doença

DMARDs- fármacos antirreumáticos modificadores da doença

DP- Doença periodontal

ESR- velocidade de sedimentação eritrocitária

FR- fator reumatoide

GI- índice gengival

HAQ- avaliação de saúde de *Stanford*

IgG PG SoE- anticorpos imunogloblina G *Porphyromonas gingivalis* extratos sonificados

IgG PG HBP35- anticorpos imunogloblina G *Porphyromonas gingivalis* proteína de ligação hemina 35

IL-6- Interleucina-6

MMP-3- Metaloproteinase de matriz 3

MMP-8- Metaloproteinase de matriz 8

NSAIDs- fármacos anti-inflamatórios não esteroides

PA- ativador de plasminogénio

PAD-4- Deiminase peptidilarginina endógena 4

PAI-2- Inibidor do ativador do plasminogénio

PD- profundidade de sondagem

PGE2- Prostaglandina E₂

PI- índice de placa

RAR- raspagem e alisamento radicular

RCTs- estudos randomizados controlados

SF-36- relatório de pesquisa curto de saúde

t-PA- Ativador do plasminogénio tecidual

TNF- α - fator de necrose tumoral α

VAS- escala visual analógica

Índice

Agradecimentos	I
Resumo e palavras-chave	II
Abstract	III
Abreviaturas	IV
Índice	VI
Introdução	1
Metodologia	3
Critérios de elegibilidade	3
Pesquisa e base de dados	4
Seleção de artigos	4
Extração de dados e análise	4
Heterogeneidade dos estudos	4
Avaliação de qualidade	5
Avaliação de evidência	5
Resultados	5
Heterogeneidade dos estudos	6
Avaliação de qualidade	6
Avaliação de evidência	7
Discussão	13
Análise das revisões sistemáticas	13
População alvo	14
Definição da DP e tratamento periodontal	15
Definição da AR e parâmetros avaliados	17
Limitações	20

Conclusão	21
Bibliografia	22
Anexos	25
Anexo 1	26
Anexo 2	29
Anexo 3	31
Anexo 4	32

Introdução

A doença periodontal (DP) é uma das doenças orais mais prevalente (1), afetando entre 10 a 60% da população, dependendo do critério de diagnóstico utilizado (2). Pode existir apenas uma inflamação da gengiva (gengivite) (2) ou já destruição dos tecidos de suporte dos dentes (gengiva, ligamento periodontal e osso alveolar) com formação de bolsa periodontal e/ou recessão gengival (3-6). Trata-se de uma doença inflamatória/infeciosa complexa que resulta de um desequilíbrio entre a microbiota subgengival e a resposta do hospedeiro (5, 7), sendo que, parece ser influenciada tanto por fatores ambientais como por fatores genéticos (4). A higiene oral precária, o tabaco e a diabetes aparentam ser fatores com grande influência no seu desenvolvimento (4, 8). Em 1998, num estudo de referência, Socranski e colaboradores estabeleceram uma associação entre a frequência de ocorrência de determinado grupo de agentes patogénicos e a doença periodontal. Foram descritos seis grupos, ou complexos, bacterianos que sugerem uma sucessão bacteriana entre os colonizadores iniciais e os colonizadores tardios. O complexo vermelho foi considerado o auge da comunidade, estando os seus elementos significativamente associados ao desenvolvimento de periodontite: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* (9, 10). Porém, a etiologia da periodontite é complexa e vai para além da simples presença ou ausência, ou mesmo proporção, destes putativos patogénicos periodontais.

Nos últimos anos uma nova teoria surgiu para tentar esclarecer os mecanismos de desenvolvimento da doença periodontal – o modelo de sinergia polimicrobiana e disbiose (modelo PSD). Este modelo baseia-se num conceito de ação coordenada de uma comunidade polimicrobiana para a promoção da inflamação dos tecidos periodontais e sobrevivência bacteriana. Neste conceito, os putativos patogénicos periodontais exercem não uma ação direta mas antes uma promoção da disbiose microbiota-hospedeiro. A *P. gingivalis*, por exemplo, tem a capacidade de diminuir a resposta do hospedeiro permitindo um crescimento excessivo da comunidade microbiana rompendo a homeostasia microbiota-hospedeiro. O modelo estabelece uma série de requisitos essenciais para surgir uma comunidade potencialmente patogénica: Os constituintes bacterianos têm que ter a capacidade de expressar adesinas e recetores relevantes que permitam a criação de uma comunidade heterotípica; os membros individuais da comunidade têm que ser fisiologicamente compatíveis ou, pelo menos, não-antagonistas; as atividades combinadas da comunidade têm que ter a capacidade de resistir às respostas imunes inatas e adquiridas do hospedeiro e contribuir para a inflamação dos tecidos através, por exemplo, de atividade proteolítica e indução de citocinas (11).

A DP tem sido associada com outras doenças inflamatórias como doenças cardiovasculares – aterosclerose, diabetes mellitus, obesidade e até alterações durante a gravidez – parto pré-termo e prematuros de baixo peso. Além destas, a DP parece estar relacionada doenças reumáticas, como a artrite reumatoide que é o ponto-chave desta revisão sistemática (1, 5, 12).

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistémica autoimune que se caracteriza pela inflamação das membranas sinoviais das articulações, afetando especialmente as mais pequenas, como as articulações das mãos e dos pés (1, 13). É considerada uma poliartrite crónica quando afeta cinco ou mais articulações simultaneamente (14).

Manifesta-se, frequentemente, por articulações inchadas, quentes e rígidas, edema e dor (13). Pode levar à destruição progressiva do osso e das cartilagens, conduzindo a diferentes graus de deformidade (2). Tende a ser simétrica e bilateral (13).

Epidemiologicamente, parece afetar entre 0,5 a 1,0% da população geral (6, 8, 15, 16), sendo mais frequente nas mulheres do que nos homens numa proporção de 3:1 (6, 8, 14, 17).

O diagnóstico da AR passa pela história clínica, exame físico e análise sanguínea, observando-se nesta, reagentes de fase aguda (Elevação da Taxa de Sedimentação de Eritrócitos (ESR) e Proteína C Reativa (CRP)) e anticorpos específicos (Fator Reumatoide (FR), péptido citrulinado anti-cíclico (anti-CCP) e anticorpos antinucleares (ANA)) (2, 14). A avaliação diagnóstica pode também ser complementada por imagens radiológicas das várias articulações (14).

A etiologia da AR, não está totalmente compreendida, mas pensa-se que, tal como a DP (15, 18), resulte de uma associação entre fatores genéticos e ambientais (15).

Nos últimos anos, vários estudos têm sugerido uma relação entre ambas as doenças, mostrando que os pacientes com AR apresentam uma maior probabilidade de desenvolverem periodontite quando comparados com indivíduos saudáveis (5, 8, 17). Esta relação parece ser bidirecional (3, 19). Tal associação tem sido justificada pela partilha de respostas imunes humorais e celulares semelhantes, pela existência de um perfil imunogenético comum (8), e pela partilha de fatores de risco genéticos a ambientais (10, 17). A presente hipótese de associação assenta no facto das bactérias orais poderem induzir a citrulinização (conversão enzimática do aminoácido arginina em citrulina) de peptídeos que desempenham um papel importante no mecanismo de auto-imunidade (2), levando ao aumento do número de anticorpos específicos contra proteínas citrulinadas. A produção de anticorpos anti-peptídeos citrulinados é específica da AR e parece preceder o aparecimento de manifestações clínicas de AR (5, 20). Existem já vários estudos clínicos a correlacionar ambas as doenças (3, 9, 21-25).

As revisões sistemáticas refletem a análise destes estudos e apontam para uma efetiva relação entre ambas as doenças (1, 15, 26, 27).

Tem sido igualmente sugerido que o tratamento periodontal pode beneficiar o quadro clínico dos pacientes com AR (7, 12, 28-34). O tratamento periodontal promove a disrupção do biofilme de forma a impedir a disbiose microbiota-hospedeiro. Compreende motivação do paciente para a higiene oral, bem como instrumentação supra e subgengival e polimento dentário. Com o tratamento pretende-se redução da inflamação, redução da profundidade de sondagem, idealmente com ganho de inserção clínica, e redução da mobilidade dentária.

Vários estudos clínicos corroboram o benefício do tratamento periodontal em indivíduos com AR (7, 12, 28-34).

As três revisões sistemáticas que analisam esta relação (1, 26, 33) concluíram que o tratamento periodontal pode efetivamente melhorar os indicadores clínicos e analíticos da AR. No entanto, as suas conclusões são limitadas pelo reduzido tamanho da amostra, pelos curtos períodos de *follow-up* e pela heterogeneidade dos estudos incluídos.

Atendendo a estas limitações e dada a publicação recente de mais estudos clínicos, pretendemos com esta revisão sistemática reavaliar o estado da arte.

Metodologia

Esta revisão sistemática pretende avaliar o nível de evidência existente sobre os benefícios do tratamento periodontal em pacientes com AR, respondendo concretamente à questão PICO: “Será que o tratamento periodontal produz melhorias nos indicadores clínicos e laboratoriais do paciente com AR quando comparado com pacientes saudáveis?”

Utilizaram-se as *guidelines* da *Cochrane Collaborations*(35) e da *PRISMA Statement* (36) para a elaboração desta revisão.

Crítérios de elegibilidades

Consideramos como respeitantes dos critérios de elegibilidade, todos os estudos que reportavam o tratamento periodontal em pacientes com AR. Numa primeira fase, não eliminamos artigos pelo ano de publicação mas no que confere ao idioma só foram incluídos artigos em Inglês. Todos os casos clínicos e revisões foram rejeitados.

Pesquisa e base de dados

Para a pesquisa foram utilizadas as bases de dados da MEDLINE (PubMed), ISI Web of Knowledge (Thomson Reuters) e SCOPUS (Elsevier) durante o mês de Fevereiro de 2017, adaptando a estratégia de pesquisa à respetiva base de dados. Para tal foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “Periodontitis”, “Periodontal disease”, “Rheumatoid arthritis”, “periodontal treatment”, “Anti-citrullinated protein antibodies”. Destes termos, apenas os últimos dois não fazem parte dos termos Mesh disponíveis.

Para maior exatidão de pesquisa, utilizaram-se cinco conjuntos de palavras-chave: (Periodontal Treatment AND Arthritis), (Periodontal Treatment AND Rheumatoid Arthritis), (Periodontal Treatment AND Anti-citrullinated protein antibodies), (Periodontal Treatment AND ACPA AND Arthritis) e (Periodontal Treatment AND periodontal disease AND Periodontitis AND Rheumatoid Arthritis).

Após pesquisa inicial, os artigos foram selecionados tendo como base o título bem como os critérios de inclusão. Estes são: leitura integral do texto, idioma em inglês, caso-controlo ou casos clínicos randomizados, população com AR e DP, realizar tratamento periodontal, ter grupo controlo sem tratamento e apresentar avaliação de medidores clínicos e pelo menos um analítico da AR.

Seleção dos artigos

Dois utilizadores independentes (AF e LM) selecionaram os artigos elegíveis a partir do título e resumo. Posteriormente, foram obtidos os textos completos desses artigos para leitura integral atendendo ao objetivo do estudo, às características da população e ao método de avaliação dos parâmetros clínicos. A pesquisa foi complementada por, uma pesquisa manual ao longo da bibliografia dos artigos selecionados por forma a encontrar possíveis artigos de interesse.

Extração de dados e análise

No que diz respeito à grelha de extração de dados, esta foi construída de modo contemplar a colheita de dados relativos a: objetivo do estudo, características da população, local de recrutamento, diagnóstico de ambas as doenças, critérios de exclusão, parâmetros de doença avaliados (clínicos e analíticos), bem como método de avaliação, tipo de tratamento dado a cada grupo de pacientes, *follow-up* e análise estatística (Anexo 1).

Heterogeneidade dos estudos

A avaliação da heterogeneidade dos estudos foi feita seguindo os seguintes parâmetros: diagnóstico de ambas as doenças, características da população, tipo de tratamento, tipo de análise, critérios de exclusão, *follow-up* e parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados.

Avaliação de qualidade

A análise da qualidade dos estudos foi efetuada por dois revisores independentes (AF e LM), sendo que qualquer discordância foi discutida até obter consenso. Para tal foi elaborada uma grelha de avaliação de qualidade com base nas SIGN50 *guidelines*, para ensaios clínicos randomizados.

Avaliação de evidência

Para avaliar a evidência científica que emerge desta revisão foi usada a avaliação de GRADE- *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.⁽³⁷⁾ Os dois revisores (AF e LM) classificaram a qualidade da evidência através dos artigos incluídos. As discordâncias foram resolvidas após discussão adicional.

Resultados

A pesquisa *online* inicial resultou na identificação de 687 artigos. Destes apenas dez estavam de acordo com o critério de elegibilidade (Figura 1). Três foram excluídos por razões específicas, concretamente: por falta de grupo controlo com indivíduos saudáveis (7), inexistência de pacientes com AR (21), e inexistência de um grupo controlo sem tratamento (22). Nenhum novo artigo foi integrado pela pesquisa manual, mantendo-se os sete estudos iniciais(12, 18, 28, 30-32, 34).

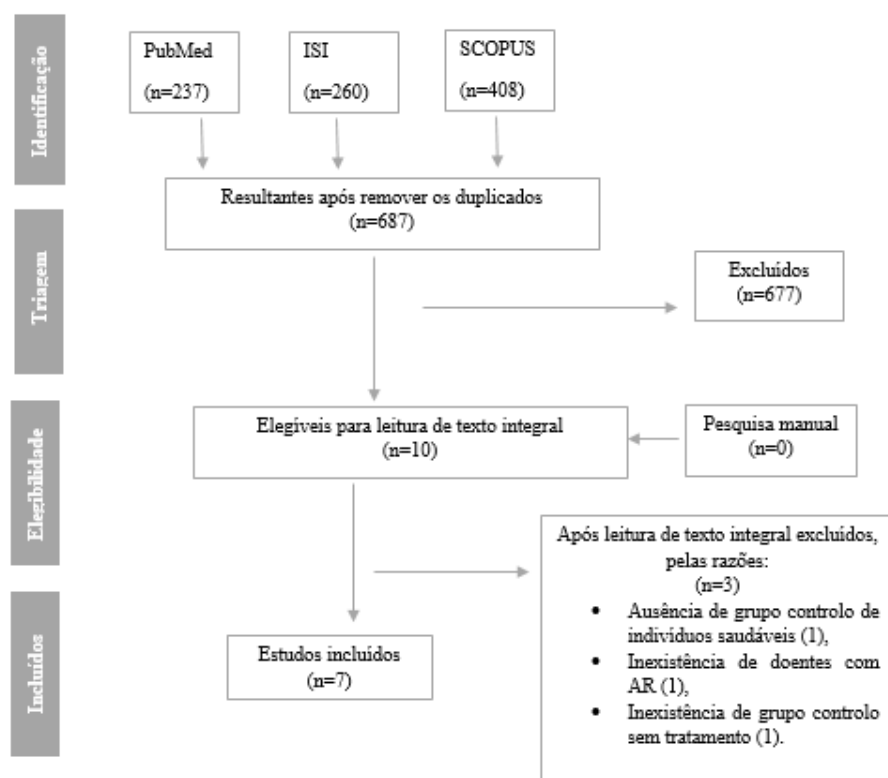


Figura 1- Esquema da pesquisa bibliográfica e dos estudos selecionados.

Heterogeneidade de estudos

Estes sete estudos apresentam entre si alguma heterogeneidade. Por exemplo, três destes estudos (#1, #2 e #3) não incluem fumadores, enquanto os outros quatro incluem. No que diz respeito à definição de doença periodontal, dois deles não a definem de forma clara e indubitável (#1, #2), enquanto os outros têm definições bastante diferentes no que se refere ao valor de perda de aderência (CAL) – dois deles (#6, #7) definem periodontite como uma $CAL \geq 5mm$, o #5 utiliza o valor de $CAL \geq 3mm$, o ensaio clínico #4 considera $CAL \geq 4mm$ e o artigo #3 inclui indivíduos cujo valor de CAL seja igual ou superior a 6mm. Quanto ao diagnóstico da AR, um estudo (#2) não a define de forma explícita, enquanto todos os outros utilizam por base os conceitos do *American College of Rheumatology Criteria* 2010. Ainda assim, existem dois (#4, #5) que a este juntam também os conceitos da *revised classification criteria of the American Rheumatism Association* (1987). Se analisarmos o *follow-up*, este vai de seis semanas a seis meses. Quanto ao tipo de tratamento, cinco estudos (#1, #2, #3, #6, #7) consideram raspagem e alisamento radicular (RAR) como tratamento enquanto dois estudos (#4, #5) nomeiam apenas destartarização.

Quando analisamos os parâmetros de avaliação periodontal vemos que quatro deles (#1, #2, #4, #7) referem sangramento à sondagem (BOP), índice de placa (PI), índice gengival (GI), CAL e profundidade de sondagem (PD); o estudo clínico #3 refere apenas BOP, PI, PD; o #5 utiliza CAL, BOP, PI, PD; e o #6 GI, PI, BOP, PD.

Relativamente aos parâmetros reumáticos, todos os estudos medem o *score* de atividade da doença AR (DAS28), no entanto dois deles (#4, #5) utilizam a escala de avaliação de doença DAS28-CRP em vez da usual DAS28. A ESR é medida utilizada em todos os estudos exceto no #4. Três deles ainda utilizam escala visual analógica (VAS) (#1, #2, #4) e também *swollen joints* e *tender joints*. O estudo clínico #3 utiliza ainda mais duas escalas de avaliação de doença (relatório de pesquisa curto de saúde - SF-36 e avaliação de saúde de *Stanford* -HAQ) e três outros fatores (RF, glicoproteína ácida α -1 -AAG e o CPR). A CPR é medida também nos artigos #4, #5, #6 e #7 juntamente com o RF. Estes são os parâmetros mais utilizados, mas há ainda estudos que medem outros parâmetros (12, 30, 32) (Tabela I).

Avaliação da qualidade dos estudos

A análise da qualidade dos ensaios clínicos encontra-se expressa na tabela II. A avaliação da qualidade dos ensaios incluídos variou entre 12 e 14 pontos, sendo o máximo atribuível de 16 pontos.

Tabela II- Análise da qualidade dos ensaios clínicos incluídos

	Al-Katma <i>et al</i> (2007)	Ortiz <i>et al</i> (2009)	Pinho <i>et al</i> (2009)	Okada <i>et al</i> (2009)	Shimada <i>et al</i> (2013)	Kurgan <i>et al</i> (2015)	Kurgan <i>et al</i> (2016)
Pergunta clara e focada	2	2	2	2	2	2	2
Randomização	2	2	2	2	2	1	1
Comparabilidade de tratamentos	2	2	2	2	2	2	2
Comparabilidade de grupos	1	1	2	2	2	2	2
Avaliação de <i>outcomes</i>	2	2	2	2	2	2	2
Ocultação	2	1	0	2	2	2	2
Análise estatística	1	1	2	1	1	1	1
Perdas de <i>follow-up</i>	2	1	2	1	1	1	1
Total	14	12	14	14	14	13	13

0: Não cumprido, 1: Não cumprido adequadamente, 2: Cumprido adequadamente

Avaliação de evidência

Após discussão, a evidência desta revisão foi classificada em C (*low quality rating*). Tentou-se classificar a evidência de forma mais cautelosa possível, tendo em conta vários aspetos. Assim sendo, é de notar que o número de artigos é reduzido e todos se tratam do tipo ensaio clínico de intervenção única, com amostras reduzidas e períodos de seguimento reduzidos, desenho que condiciona por si só um baixo perfil de evidência. Apesar de globalmente bem conduzidos, alguns destes estudos evidenciavam limitações na forma como foram executados e reportados.

Tabela I- Características dos estudos incluídos.

Características da População							
#		Desenho do estudo	Número		Homens/Mulheres % Média idade±DP	Fumadores	Crítérios de diagnóstico
1	Al-Katma et al. (2007)	Ensaio clínico de intervenção única	Casos	17	12/88% 55±9,4	Excluídos	AR: American College of Rheumatology Criteria 2010, (DAS28)≥2.5 P: Armitage 1999 – Periodontite crónica generalizada leve a moderada, há pelo menos 3 anos e tendo pelo menos 20 dentes presentes
			Controlo	12	17/83% 51,7±12,3	Excluídos	
2	Ortiz et al. (2009)	Ensaio clínico de intervenção única	Casos	20	15/85% 66	Excluídos	AR: Confirmada AR ativa P: peridontite crónica generalizada grave, tendo pelo menos 20 dentes presentes.
			Controlo	20	10/90% 51,8	Excluídos	
3	Pinho et al. (2009)	Ensaio clínico de intervenção única	Casos	45	40/60%	Excluídos	AR: American College of Rheumatology Criteria 2010 P: ≥2 dentes com perda inserção clínica ≥6mm e ≥1 dentes com PS ≥5mm.
			Controlo (+) (-)	15 15	50	Excluídos	
4	Okada et al. (2009)	Ensaio clínico de intervenção única	Casos	26	15,4/84,6% 60,7±2,7	34,6 %	AR: American College of Rheumatology Criteria 2010 e revised classification criteria of the American Rheumatism Association (1987) P: ≥1 dentes com perda de inserção clínica ≥4mm. Periodontite crónica generalizada leve a moderada confirmada
			Controlo	29	17,2/82,8% 62,7 ± 20,3	37,9%	
5	Shimada et al. (2013)	Ensaio clínico de intervenção única	Casos	26	15,4/84,6% 60,7	31%	AR: American College of Rheumatology Criteria 2010 e revised classification criteria of the American Rheumatism Association (1987) P: ≥1 dentes com perda de inserção clínica ≥3mm. Severidade da doença determinada de acordo com a classificação da American Academy of Periodontology.
			Controlo (+)	26	15,4/84,6% 60,7	31%	
			(-)	26	19,2/80,8% 59,9	19%	
6	Kurgan et al. (2015)	Ensaio clínico de	Casos H+DP	26	46,2/53,8 39,8±8,3	26,9%	

7	Kurgan <i>et al.</i> (2016)	intervenção única	AR+DP	27	29,6/70,4 46,1±11,6	7,4%	RA: American College of Rheumatology Criteria 2010 P: ≥3 dentes com perda inserção clínica >5mm e tendo pelo menos 10 dentes presentes na boca. Apresentar inflamação clínica.
			Controlo	13	46,2/53,8% 40,1±7,7	26,9%	
		Ensaio clínico de intervenção única	Casos AR+P	50	21,9/79,1% 49,3±12,8	Incluídos	RA: American College of Rheumatology Criteria 2010 P: ≥3 dentes com perda inserção clínica >5mm e tendo pelo menos 10 dentes presentes na boca. Apresentar inflamação clínica.
			H+P	15	40/60% 39,3±7,4	Incluídos	
			Controlo	15	40/60% 39,3±7,4	Incluídos	

Desenho do estudo

#	Tipo de tratamento	Follow-up	Parâmetros Observados				Resultados
			Clínicos da AR	Clínicos Periodontais	Analíticos	Método utilizado	
1	Instruções HO+ RAR	8 Semanas	DAS-28 SJ VAS TJ MS	GI PI PD BOP CAL NM	ESR (Soro)	N/A	Baseline vs Pós-tratamento 31,4±2,4 vs 42,7±22 (P <0,05)
2	Instruções HO+ RAR	6 Semanas	DAS28 SJ VAS TJ	GI PI PD BOP CAL NP	TNF-α (Soro)	ELISA	Baseline vs Pós-tratamento 77,79 ± 53,99 vs 42,48 ± 42,95 (P<0,001)
					ESR (Soro)	N/A	Baseline vs Pós-tratamento (p<0,05) Grupo tratado vs controlo (p=0,64)
3	RAR	6 Meses	DAS28 HAQ SF-36	PI PD BOP	ESR (Soro)	Wintrobe	Redução pós-tratamento AR+TP+ (p>0,05) AR-TP+ (p<0,0000) AR+TP+ vs AR-TP- (p>0,05) AR+TP+ vs AR-TP+ (p<0,05)

					CRP AAG (Soro)	Nefelometria cinética	Redução pós-tratamento AR+TP+ (p>0,05) AR-TP+ CRP (p<0,0000); AAG (p<0,0001) AR+TP+ vs AR-TP- AAG (p<0,05), CRP (p<0,05) AR+TP+ vs AR-TP+ Ambos (p<0,05) AR-TP+ correlaciona-se AAG: (0-3 m) %BOP (r=0,50; p<0,0281). (0-3 m) PPD-AAG 3-6 m (r=0,80; p<0,0000). (0-3 m) %PL-AAG i 3-6 m (r=0,58; p<0,0114).
4	Instruções HO+ RS com US	8 Semanas	DAS28- CRP VAS SJ TJ	GI PI PD BOP CAL NP	Total aminoácidos Citulina (Soro)	HPLC/ESI-MS	Citrulina Pós tratamento (p=0,04) Grupo tratado vs controlo (p=0,02)
					IgG PG SoE IgG PG HBP35 Anti-CCP MMP-3 IL-6 TNF- α (Soro)	ELISA	Pós-tratamento IgG PG SoE e HBP35 (P =0,01; P=0,03) Grupo tratado vs controlo MMP-3 (P = 0,02), IL-6 (P = 0,04), IgG PG SoE (P = 0,04) controlo mais elevado. IgG PG HBP35 (P = 0,04) grupo tratado mais elevado. IgG PG HBP35 correlaciona-se positivamente com ac anti-CCP (P = 0,0002) e RF (P = 0,02).
					CRP RF (Soro)	Nefelometria	(p>0,05)
5	Instruções HO+ RS com US	2 Meses	DAS28- CRP	PI PD BOP	IL-6 PAD-4		RA vs. s/RA anti-CCP 155,35±19,64 vs.2,32±0.03, p<0,001

				CAL NP	Anti-CCP IgG TNF- α anti-PPAD IgG <i>(Soro)</i>	ELISA	anti-PPAD 1,41 \pm 0,12 vs. 0,93 \pm 0,07, p=0,03. Baseline vs. Pós-tratamento: Anti-CCP- 183,48 \pm 24,97 vs. 182,43 \pm 23,59 (p > 0,05) Anti-PPAD 1,62 \pm 0,8 vs. 1,56 \pm 0,17(p > 0,05) PAD-4 2,96 \pm 0,27 vs.2,23 \pm 0,26 (p > 0,05) Correlações positivas: anti-PPAD IgG-anti-CCP IgG (p = 0,04), anti-PPAD IgG - CRP (p = 0,004), anti-PPAD IgG - IL-6 (p = 0,003).
					RF CRP <i>(Soro)</i>	Nefelometria	RA vs. s/RA: CRP (0,44 \pm 0,08 vs 0,03 \pm 0,01) Baseline vs pós-tratamento: CRP (0,41 \pm 0,12 vs 0,39 \pm 0,12) FR (63,0 \pm 14,3 vs 66,4 \pm 16,0)
6	Gengivite- Instruções HO + Desbridamento supra/subgengival + Polimento coronário	3 Meses	DAS28	GI PI PD BOP NT	CRP RF <i>(Soro)</i>	COBAS INTEGRA 400	Doenças vs controlo CRP (p < 0,05) Pós-tratamento: CRP (p > 0,05) redução em todos os grupos; RF (p < 0,001) valor superior em AR
	ESR <i>(Soro)</i>				Sediplus 2100	RA vs controlo (p < 0,05) Pós-tratamento: (p>0,05)	
	IL-6 MMP-8 PGE2 <i>(FCG)</i>				ELISA	MMP-8 Doença vs controlo (p<0,05); pós-tratamento RA-P, H-P, RA-G (p<0,05) PGE2 AR-P e H-G > controlo (p<0,05). Pós-tratamento (p<0,05). AR-P> H-P e AR-G na <i>baseline</i> (p < 0,05). AR-P vs AR-G pré/pós-tratamento (p < 0,05) IL-6 Pós-tratamento RA (p<0,05). Doença vs controlo (p<0,05)	

							Correlações positivas: (PI, GI, BOP) e (IL-6, PGE2); MMP8 e (PI, GI); FGC e (todos parâmetros periodontais) e (IL-6, MMP8 e PGE2).
7	Todos participantes- Instruções HO Periodontite- RAR	3 Meses	DAS28	GI PI PD BOP CAL NT	CRP RF (Soro)	COBAS INTEGRA 400	Pós-tratamento CRP H-P (p<0,05)
					ESR (Soro)	Sediplus 2100	AR-P > H-P (p<0,015)
					PAI-2 t-PA (FCG)	ELISA	t-PA Maior em AR-P mas não muito diferente de H-P (p > 0,05). Pós-tratamento AR-P (p = 0,047). PAI-2 AR-P vs H-P (p > 0,05) Pós tratamento (p > 0,05). Controlos vs (AR-P e H-P) (p < 0,05) Correlações positivas: t-PA PAI-2 (r = 0,589, p < 0,001), FCG (r = 0,348, p < 0,05) e CAL (r = 0,341, p < 0,05). PAI-2 BOP e CAL (r = 0,435 e r = 0,451, p < 0,05); FCG (r = 0,520, p < 0,001).

Abreviaturas: P (periodontite), HO (higiene oral), RS (raspagem supragengival), US (ultrassom), SJ (articulações dolorosas), TJ (articulações rígidas), MS (rigidez matinal), NM (número de dentes em falta), NP (número de dentes presentes), FCG (fluido crevicular gengival), ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática), N/A (informação disponível), HPLC/ESI-MS (Cromatografia líquida de alta eficiência / espectrometria de massa por electropulverização). AAG (glicoproteína ácida α -1), Anti-CCP- (anti-péptido citrulinado cíclico), Anti-CCP IgG (Imunoglobina G anti-péptido citrulinado cíclico) ,Anti-PPAD IgG (Imunoglobina G anti- PAD), AR (Artrite reumatoide), BOP (sangramento à sondagem), CAL (perda de aderência), CRP (valor de proteína C-reativa), DAS28 (score de atividade de doença), ESR (velocidade de sedimentação eritrocitária), FR (fator reumatoide), GI (índice gengival), HAQ (avaliação de saúde de *Stanford*), IgG PG SoE(anticorpos imunogloblina G *Porphyromonas gingivalis* extratos sonicados), IgG PG HBP35 (anticorpos imunogloblina G *Porphyromonas gingivalis* proteína de ligação hemina 35), IL-6 (interleucina 6), MMP-3 (Metaloproteinase de matriz 3), MMP-8 (Metaloproteinase de matriz 8), PAD-4 (Deiminase peptidilarginina endógena 4), PAI-2 (Inibidor do ativador do plasminogénio), PD (profundidade de sondagem), PGE2 (Prostaglandina E₂), PI (índice de placa), RAR (raspagem e alisamento radicular), SF-36 (relatório de pesquisa curto de saúde), t-PA (Ativador do plasminogénio tecidual), TNF- α (fator de necrose tumoral α), VAS (escala visual analógica).

Discussão

A temática selecionada para a esta revisão é relevante na atualidade porque, a ser confirmada a relação estudada, poderão existir benefícios no tratamento de doentes com artrite reumatoide com doença periodontal. Esta relevância é confirmada pela constante publicação de diversos estudos sobre o assunto nas revistas com grande impacto na Medicina Dentária.

Apesar de existirem já três revisões sistemáticas recentes publicadas sobre este assunto, uma de 2014 (26) e duas de 2016 (1, 33), surgiram novos ensaios clínicos o que nos levou a realizar esta nova revisão sistemática. Adicionalmente a ideia era identificar o tipo de estudo ideal para averiguar a relação pretendida, pretendendo-se que esta revisão sistemática constituí-se um ponto de partida para futuras investigações.

Na pesquisa surgiram inicialmente 687 artigos, no entanto, após leitura de título e *abstract* 677 foram eliminados por não responderem ao critério de elegibilidade. Assim, ficaram apenas dez (7, 12, 18, 21, 22, 28, 30-32, 34), que após leitura integral foram reduzidos a sete (12, 18, 28, 30-32, 34), porque três dos ensaios clínicos não estavam de acordo com os nossos critérios de inclusão. *Ribeiro et al.*, conduziu um estudo que não tinha nenhum grupo sem tratamento, no ensaio de *Erciyas et al.*, não havia grupo controlo e no de *Lappin et al.*, os pacientes em estudo não tinham Artrite Reumatoide.

Dos sete artigos que preenchiam os critérios de inclusão após elegibilidade, todos tinham uma amostra reduzida e um *follow-up* curto. O problema do *follow-up* curto é que pode indicar-nos melhorias em certos parâmetros avaliados, por exemplo na profundidade de sondagem, que a longo prazo podem não se observar, ou vice-versa, podem não detetar alterações nos marcadores analíticos da AR a curto prazo, observáveis a longo-prazo.

Análise das revisões sistemáticas

A revisão sistemática publicada em 2014 por Kaur *et al.*, tinha o mesmo objetivo que a presente e incluiu os mesmos quatro ensaios clínicos por nós incluídos (18, 28, 31, 32), porém incluíram um artigo por nós excluído (22). Nesse estudo, todos os indivíduos tiveram acesso ao tratamento, o que torna difícil tirar conclusões concretas acerca do benefício do tratamento pela inexistência de um grupo de controlo sem tratamento. É de criticar também o facto de os autores não terem avaliado a qualidade da evidência produzida pela sua própria revisão, nem fornecerem a avaliação detalhada da qualidade dos artigos incluídos.

Na revisão produzida por Silvestre *et al.*, foram incluídos oito ensaios clínicos, sendo quatro deles coincidentes com a nossa revisão e com a revisão de Kaur *et al* e outros quatro por nós excluídos (17, 22, 29, 38). O primeiro estudo foi excluído por se tratarem ainda de resultados preliminares, tratava-se da descrição de um protocolo para um ensaio clínico, os outros três estudos não tinham grupo sem tratamento. Aqui mais uma vez não é possível tirar conclusões concretas por não existirem grupos não tratados. Os autores referiram a baixa evidência existente não conferindo, no entanto, um grau para a sua própria evidência.

A revisão publicada por Canderaro *et al.*, baseou-se em quatro ensaios clínicos (18, 28, 31, 32) por nós incluídos. Utiliza também os mesmos critérios de inclusão que nós, no entanto, as conclusões poderão não ser as mesmas na medida em que nós incluímos mais três estudos clínicos e eles baseiam-se apenas na avaliação clínica da AR para tirar elações.

As conclusões dos estudos estão apresentadas na tabela III.

Tabela III- Conclusões obtidas nas revisões sistemáticas.

#	Conclusões
Kaur <i>et al.</i> (2014)	O controlo da infeção periodontal e inflamação gengival através do tratamento não-cirúrgico periodontal pode reduzir os marcadores clínicos e laboratoriais da AR.
Silvester <i>et al.</i> (2016)	O tratamento não-cirúrgico melhora a condição periodontal de pacientes com periodontite e AR com benefícios nos parâmetros clínicos e laboratoriais da AR.
Calderaro <i>et al.</i> (2016)	O tratamento periodontal não-cirúrgico pode ter um efeito benéfico sobre a atividade da AR conforme avaliada utilizando o DAS28.

Abreviaturas: AR (Artrite Reumatoide), DAS28 (Score de atividade da doença).

População alvo

Como foi já referido, estima-se que a incidência de AR é três vezes superior nas mulheres do que nos homens (6). Isto foi verificado também em todos os nossos estudos incluídos. Há sempre uma percentagem próxima de 3:1 de mulheres para homens, não sendo evidente apenas no estudo de Pinho *et al.*

É de ressaltar que todos os pacientes com AR em todos os ensaios clínicos que tomavam medicação para atenuar os sintomas da doença mantiveram-na. A medicação pode consistir em fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) ou fármacos anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs). O principal objetivo dos DMARDs é reduzir a progressão das lesões das articulações e melhorar assim a qualidade de vida dos pacientes, os NSAIDs visam reduzir os sintomas associados às articulações como, por exemplo, a dor (4). Sabe-se que este pode ser um fator de confusão, uma vez que pode

mascarar o impacto da AR no desenvolvimento da periodontite. A utilização a longo prazo destas drogas pode, por exemplo, conduzir ao aumento da inflamação gengival e ao desenvolvimento de pseudo-bolsas e não estar necessariamente ligado à DP (14).

Os critérios de inclusão variaram nos diversos ensaios (Anexo 2), sendo que uns excluíram fumadores (18, 28, 31) e os outros incluíram-nos. Este é também um fator de confusão importante a ter em atenção. Sabe-se que o tabaco é um fator de risco tanto no desenvolvimento da DP (39) como da AR (40). Tem sido demonstrado que o tabaco aumenta a gravidade e extensão da DP, conduzindo a maior perda de aderência clínica e de osso, maior envolvimento das furcas e bolsas mais profundas. Parece existir uma alteração da microflora subgengival, existindo também uma resposta alterada ao tratamento periodontal e um aumento da recorrência da doença. Pesquisas recentes concluíram que com o tratamento periodontal não cirúrgico, os pacientes fumadores em comparação com não fumadores, têm menor diminuição na profundidade de sondagem e menos ganhos de aderência clínica (39). O risco do tabaco em ambas as doenças está relacionado com a possibilidade do fumo do tabaco ter um papel importante na citrulinização e na produção de espécies reativas do oxigénio (15), nomeadamente anti-CCP (4).

Definição de DP e tratamento periodontal

Nos estudos incluídos todos os participantes tinham periodontite de leve a grave, sendo que alguns estudos eram mais específicos do que outros na definição da doença. Os achados estão resumidos na tabela IV.

Tabela IV- Resumo acerca da definição de periodontite dos estudos incluídos

#	Definição de periodontite
<i>Al-Katma et al.</i> (2007)	Periodontite crónica generalizada leve a moderada, há pelo menos 3 anos e tendo pelo menos 20 dentes presentes. <i>Armitage 1999</i>
<i>Ortiz et al.</i> (2009)	Periodontite crónica generalizada grave, tendo pelo menos 20 dentes presentes.
<i>Pinho et al.</i> (2009)	≥2 dentes com CAL≥6mm e ≥1 dentes com PS ≥5mm.
<i>Okada et al.</i> (2009)	Periodontite crónica generalizada leve a moderada confirmada. ≥1 dentes com CAL ≥4mm.
<i>Shimada et al.</i> (2013)	≥1 dentes com CAL≥3mm. Severidade da doença determinada de acordo com a classificação da <i>American Academy of Periodontology</i> .
<i>Kurgan et al.</i> (2015)	≥3 dentes com CAL >5mm e tendo pelo menos 10 dentes presentes na boca. Apresentar inflamação clínica.
<i>Kurgan et al.</i> (2016)	≥3 dentes com CAL >5mm e tendo pelo menos 10 dentes presentes na boca. Apresentar inflamação clínica.

Abreviaturas: CAL (Perda de aderência), PS (Profundidade de sondagem).

Segundo os resultados, apenas os ensaios clínicos desenvolvidos por Kurgan *et al.* utilizam a mesma definição, todos os outros consideram pelo menos um valor diferente de CAL. Os estudos clínicos (18, 28) utilizam uma definição de doença muito vaga e pouco clara. O problema das definições da doença serem diferentes entre estudos, reside no facto de tornar difícil a comparação de resultados entre estudos. Para aumentar a fiabilidade dos resultados dos estudos acerca da DP, o ideal seria criar-se um critério padronizado e bem definido para a definir (39).

O tratamento periodontal dos casos variou entre ensaios desde instruções de higiene oral a raspagem e alisamento radicular, o que poderá explicar alguma variação nos resultados obtidos consoante o tipo de tratamento efetuado (tabela V). Em todos os ensaios foram dadas instruções de higiene oral aos grupos em tratamento exceto no Pinho *et al.* Sabemos que um dos aspetos mais importantes no tratamento periodontal é a motivação à higiene por parte do paciente, assim sendo, a não integração deste princípio pode conduzir à falha de todo o tratamento (39, 41).

Tabela V- Tratamento aplicado nos ensaios clínicos incluídos.

#	Tratamento aplicado
<i>Al-Katma et al.</i> (2007)	Instruções HO + RAR
<i>Ortiz et al.</i> (2009)	Instruções HO + RAR
<i>Pinho et al.</i> (2009)	RAR
<i>Okada et al.</i> (2009)	Instruções HO + raspagem supragengival com ultrassom.
<i>Shimada et al.</i> (2013)	Instruções HO + raspagem supragengival com ultrassom.
<i>Kurgan et al.</i> (2015)	Gengivite- Instruções HO + desbridamento supra/subgengival + polimento coronário com ultrassom Periodontite- Instruções HO + RAR com ultrassom e curetas
<i>Kurgan et al.</i> (2016)	Instruções HO + RAR com ultrassom e curetas

Abreviaturas: HO (higiene oral), RAR, (Raspagem e alisamento radicular),

O tratamento periodontal visa eliminar a dor, inflamação gengival, o exsudado e o sangramento e pode também reduzir as bolsas periodontais, eliminar a infeção e controlar a destruição de tecidos moles e duros (39). Como podemos observar, Okada *et al.* e Shimada *et al.* foram os únicos a não realizar raspagem e alisamento radicular, ficando-se apenas por desbridamento supragengival. O problema disto, reside no facto de que quando optamos por desbridar apenas acima da gengiva podemos não estar a eliminar bactérias que atuam mais profundamente e que podem produzir determinados compostos que

passam para a circulação. Quando se faz RAR assume-se que todos os microrganismos são eliminados reduzindo esse risco (39).

Os ensaios clínicos (12, 30, 32, 34) foram os únicos que definiram os instrumentos utilizados para realizar o tratamento. Atualmente utilizam-se instrumentos mecânicos e manuais para realizar o tratamento (42).

Sabe-se que para além do tratamento periodontal propriamente dito, é muito importante a realização de consultas de controlo para incentivar a motivação do paciente (39). O estudo clínico (28) avaliou semanalmente os pacientes em tratamento para reforçar as instruções de higiene oral e fazer profilaxia para eliminar a inflamação gengival. Também os ensaios clínicos (12, 34) fizeram controlo a cada quatro semanas para reforçar as instruções de higiene oral e fazer polimento dentário, sendo que nestes dois últimos o tratamento foi feito em duas sessões com intervalo de uma semana. Nos outros ensaios não está explícita esta informação. No que diz respeito ao número de sessões, sabe-se que por norma é preciso mais do que uma sessão para remoção de todo o tártaro supra e infragengival e alisamento das superfícies dentárias (39).

Outro aspeto importante a salientar é que os grupos de controlo que não receberam tratamento aquando do estudo (12, 18, 31, 32, 34), receberam-no no fim do mesmo. Os outros dois ensaios não apresentam essa informação (28, 30).

Em todos os estudos, os parâmetros clínicos periodontais sofreram melhorias significativas com o tratamento periodontal, o que sugere que o tratamento foi adequadamente realizado. Apesar do curto período de *follow-up* foi possível verificar diminuição da inflamação gengival (39, 43, 44).

Definição da AR e parâmetros de avaliação

Para a definição da AR, todos os estudos incluídos com exceção de Ortiz *et al.*, usaram a *American College of Rheumatology Criteria 2010*. Além deste sistema de classificação, dois estudos utilizaram ainda o *revised classification criteria of the American Rheumatism Association (1987)* (30, 32). Ortiz *et al.*, apenas refere que incluíram pacientes com AR ativa confirmada.

No que confere aos parâmetros clínicos e analíticos da AR, nos diferentes ensaios foram avaliados distintos marcadores, o que dificulta a comparação entre estudos. Para além disto, os resultados são mais discrepantes. De uma forma sucinta, Pinho *et al.*, não melhorou nenhum dos parâmetros avaliados com o tratamento periodontal e Al-Katma *et al.*, e Ortiz *et al.*, melhoraram todos os critérios estudados. Nos dois estudos conduzidos por Kurgan *et al.* quer o DAS28 quer o ESR não melhoraram com o tratamento periodontal, no entanto, os parâmetros avaliados no fluído crevicular gengival e o CRP, medido no plasma,

sofreram melhorias significativas com o tratamento. O estudo de Okada *et al.*, apresentou melhorias em todos os parâmetros clínicos e analíticos avaliados, exceto para o CRP.

Kaur *et al.*, afirmou haver uma diminuição significativa nos valores de ESR com o tratamento periodontal. Este marcador parece estar relacionado com diminuição da inflamação sistêmica e que pode, inclusive, ser um marcador geral da atividade de doença (45). No entanto, para além de dois estudos incluídos no nosso trabalho nem sequer avaliarem este parâmetro, três outros 3 estudos não apresentam alterações significativas nos valores de ESR com o tratamento periodontal (12, 31, 34). Por isso temos que ser cuidadosos ao afirmar que há diminuição significativa do ESR com o tratamento periodontal em doentes com artrite reumatoide pois temos resultados contraditórios. Alias o autor da mesma revisão (Kaur *et al.*) incluiu o artigo de Pinho *et al.*, onde é referida ausência de melhorias significativas relativamente a todos os parâmetros avaliados para AR com o tratamento. Além deste ensaio outros dois ensaios produzidos por Kurgan *et al.*, também não refletem estas conclusões.

O DAS-28 é uma fórmula que avalia a atividade da AR. Para calcular este valor são utilizadas quatro medidas: o número de articulações dolorosas, o número de articulações macias, a VAS e o ESR. Recentemente, foi proposta uma nova fórmula que em vez de utilizar o valor de ESR, utiliza o valor de CRP (DAS28-CRP) (46). Esta nova fórmula foi aplicada em dois ensaios (30, 32), enquanto o DAS28 foi utilizado nos restantes cinco estudos clínicos (12, 18, 28, 31, 34). Em alguns ensaios (18, 28, 30, 32) houve melhorias significativas, no entanto, os outros três não verificaram alterações (12, 31, 34). Há que referir que uma melhoria neste parâmetro implicaria melhor qualidade de vida e mais conforto para estes pacientes, uma vez que este é um medidor clínico da AR.

O CRP é uma proteína de fase aguda cujos níveis aumentam em caso de inflamação sistêmica. Está descrito que o aumento da inflamação sistêmica pode iniciar ou aumentar a severidade da outra doença – bidirecionalidade (47). Segundo os nossos resultados, cinco dos nossos estudos (12, 30-32, 34) avaliaram o valor de CRP, sendo que em todos eles houve uma diminuição pós-tratamento. No entanto apenas o ensaio (34) apresentou melhorias significativas com o tratamento periodontal.

Tem sido sugerido que ambas as doenças partilham uma patofisiologia comum que se caracteriza por um alto nível de citocinas pró-inflamatórias (19). É este valor elevado de citocinas que parece conduzir à destruição de tecidos duros e moles nas duas doenças (48). O TNF- α , a IL-6, a Prostaglandina E₂ (PGE₂) e o MMP-8 integram este grupo. A expressão de citocinas pró-inflamatórias conduz à propagação da inflamação e libertação de um número elevado de mediadores inflamatórios que resultam em destruição óssea (49). O TNF- α é bastante prevalente em ambas as doenças e existem já terapêuticas dirigidas a combater esta libertação na AR (50). Dois dos estudos incluídos mediram esta citocina (18, 32) apresentando ambos melhorias com o tratamento periodontal em doentes com artrite reumatoide,

sendo que no primeiro (18) estas foram significativas. Este facto pode indicar então que o tratamento periodontal poderá controlar a libertação de TNF- α , diminuindo a possível destruição óssea. A IL-6 foi avaliada noutros dois estudos (30, 32) mas os resultados não foram significativos. A PGE₂ e o MMP-8, tal como a IL-6, estão presentes no fluído crevicular gengival e reduziram significativamente após tratamento periodontal (12).

Os estudos publicados mais recentemente medem diferentes marcadores da AR entre si, e não medidos anteriormente, pelo que parece existir uma consciencialização de que é necessário avaliarem-se outros parâmetros para ter respostas mais concretas à nossa questão (12, 30, 34).

Alguns desses valores estão associados à presença da *Porphyromonas gingivalis*. Pensa-se que esta bactéria é responsável pela citrulinização de peptídeos - conversão pós-translacional da arginina em citrulina durante o processo de inflamação – devido à expressão da peptidilarginina deiminase (PAD) (8, 14). Existem cinco isoformas de PAD, sendo a PAD-4 a mais relacionada com a autoimunidade. Esta está presente em macrófagos na sinóvia de pacientes com AR (2, 14). Parece desempenhar um papel crucial no desenvolvimento da periodontite e na interação periodontite-artrite reumatoide, sendo também responsável pela produção de anticorpos anti-CCP que têm sido considerados marcadores específicos para AR. Estando presentes conferem “seropositividade” que se observa em 70-80% dos casos, estando também associados a maior agressividade da doença (2, 15). São produzidos na sinóvia inflamatória e estão relacionados com a inflamação local e o aparecimento sistémico da doença (2). Segundo os nossos resultados, existe efetivamente uma diminuição quer dos valores de PAD-4, quer de anti-CCP após tratamento periodontal, mas esta não é significativa (30, 32). O fator reumatoide (RF), antigamente, era o marcador utilizado para diagnosticar a AR, no entanto, este não é específico nem sensível pois aparece em ambas as doenças, podendo então, ser detetado na placa subgengival ou no soro de pacientes com DP. Assim sendo, o RF está presente na AR mas também noutras doenças crónicas inflamatórias (5). Nos ensaios que avaliaram este marcador (12, 30, 32, 34), os valores não sofreram alterações com a realização do tratamento periodontal.

Investigações recentes têm sugerido que o sistema de ativação do plasminogénio (PA) está implicado na destruição do tecido periodontal resultante do processo inflamatório local (51). Este mesmo sistema está também envolvido na AR e participa em vários processos de remodelação de tecidos, cicatrização de feridas e reações inflamatórias locais tanto na AR como na DP. O sistema PA trata-se de uma cascata enzimática complexa, em que os componentes individuais ativam ou desativam a plasmina – produto final da cascata (34). O ativador do plasminogénio tipo-tecidos/vasos (t-PA) ativa a conversão de plasminogénio em plasmina (52) enquanto que o inibidor do PA (PAI) inibe a atividade proteolítica. O PAI-2 é um inibidor produzido pelas células epiteliais, macrófagos, monócitos e fibroblastos (53). Estes

dois marcadores foram recolhidos no fluido gengival crevicular e foram medidos apenas num ensaio clínico (34) e os seus valores reduziram após o tratamento. O t-PA reduziu significativamente com o tratamento periodontal.

Okada *et al.*, mediu ainda os valores de MMP-3, imunoglobulinas para *Porphyromonas gingivalis* extratos sonicatos e proteína de ligação hemina 35 (IgG PG SoE e IgG PG HBP35, respetivamente) e a citrulina. O objetivo desta avaliação era perceber se o tratamento periodontal trazia melhorias pela diminuição dos anticorpos induzidos pela resposta à *P.gingivalis* e à citrulinização, sendo que a diminuição destes parâmetros com o tratamento periodontal foi significativa.

Limitações

Tal como as revisões sistemáticas já publicadas, a nossa integra ainda assim um número reduzido de ensaios clínicos de intervenção única com amostras reduzidas (17 a 50 casos) e muito heterogéneos. Apesar de globalmente bem conduzidos as limitações inerentes a estes factos dificultando a comparação de resultados e limitam o poder dos resultados neles contidos. O *follow-up* de 6 meses só nos dá informações a curto/médio prazo, não nos permitindo aferir se se tratam ou não apenas de alterações transitórias resultantes da diminuição da inflamação sem repercussão efetiva no quadro clínico dos pacientes com AR. Obteríamos uma melhor evidência se tivéssemos um número razoável de estudos clínicos randomizados controlados (RCTs) com amostras e períodos de seguimento maiores, no entanto, ainda não foi publicado nenhum ensaio deste género. Os RCTs são os únicos desenhos de estudo que nos podem fornecer uma base probabilística para aferir causalidade entre determinada intervenção e um resultado. Esta inferência sobre a causalidades das associações só é possível quando existe uma hipótese concreta formulada antes do estudo que especifique o objetivo final, os tratamentos a serem comparados, a população de pacientes e o grau de precisão requerida e se a condução do estudo for estritamente de acordo com o projeto e análise dos ensaios definitivos. Para obtenção de uma resposta confiável é necessário um processo seguro de randomização, a ocultação para pacientes e clínicos, a presença de uma placa independente de monitorização de dados e segurança e um foco restrito à hipótese pré-formulada (39).

Conclusão

Os estudos incluídos demonstram, globalmente, uma melhoria dos indicadores clínicos e laboratoriais da AR com o tratamento periodontal. Não existe, porém, evidência científica suficiente que permita afirmar de forma inequívoca os benefícios do tratamento periodontal na artrite reumatoide, em razão do reduzido número de estudos, das limitações dos seus desenhos e heterogeneidade metodológica. São necessários ensaios clínicos randomizados controlados, com *follow-up* mais longo, populações maiores, definições homogêneas de caso e avaliação do impacto real na evolução clínica da artrite reumatoide de forma a esclarecer devidamente esta relação.

Bibliografia

1. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Bagan L, Bagan JV. Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2016;21(3):e349-54.
2. Routsias JG, Goules JD, Goules A, Charalampakis G, Pikazis D. Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50(7):1189-93.
3. Choi IA, Kim JH, Kim YM, Lee JY, Kim KH, Lee EY, et al. Periodontitis is associated with rheumatoid arthritis: a study with longstanding rheumatoid arthritis patients in Korea. *The Korean journal of internal medicine*. 2016;31(5):977-86.
4. Araujo VM, Melo IM, Lima V. Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature. *Mediators of inflammation*. 2015;2015:259074.
5. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgerit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(5):218.
6. Arkema EV, Karlson EW, Costenbader KH. A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(9):1800-4.
7. Erciyas K, Sezer U, Ustun K, Pehlivan Y, Kisacik B, Senyurt SZ, et al. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral Dis*. 2013;19(4):394-400.
8. Han JY, Reynolds MA. Effect of anti-rheumatic agents on periodontal parameters and biomarkers of inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontal & implant science*. 2012;42(1):3-12.
9. Chou YY, Lai KL, Chen DY, Lin CH, Chen HH. Rheumatoid Arthritis Risk Associated with Periodontitis Exposure: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *PloS one*. 2015;10(10):e0139693.
10. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Current rheumatology reports*. 2014;16(3):408.
11. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol*. 2012;27(6):409-19.
12. Kurgan S, Fentoglu O, Onder C, Serdar M, Eser F, Tatakis DN, et al. The effects of periodontal therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, interleukin-6 and prostaglandin E2 levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontal Res*. 2016;51(5):586-95.
13. Abrao AL, Santana CM, Bezerra AC, Amorim RF, Silva MB, Mota LM, et al. What rheumatologists should know about orofacial manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Revista brasileira de reumatologia*. 2016;56(5):441-50.
14. Rutger Persson G. Rheumatoid arthritis and periodontitis - inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *Journal of oral microbiology*. 2012;4.
15. Fuggle NR, Smith TO, Kaul A, Sofat N. Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Frontiers in immunology*. 2016;7:80.
16. Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR, Jr., Michalowicz BS. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38(11):998-1006.
17. Monsarrat P, Vergnes JN, Cantagrel A, Algans N, Cousty S, Kemoun P, et al. Effect of periodontal treatment on the clinical parameters of patients with rheumatoid arthritis: study protocol of the randomized, controlled ESPERA trial. *Trials*. 2013;14:253.
18. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *Journal of periodontology*. 2009;80(4):535-40.
19. Kobayashi T, Yoshie H. Host Responses in the Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. *Current oral health reports*. 2015;2:1-8.
20. Ogresdik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird PS, Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *MedGenMed*. 2005;7(2):2.

21. Lappin DF, Apatzidou D, Quirke AM, Oliver-Bell J, Butcher JP, Kinane DF, et al. Influence of periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* and cigarette smoking on systemic anti-citrullinated peptide antibody titres. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(10):907-15.
22. Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(4):412-6.
23. Hashimoto M, Yamazaki T, Hamaguchi M, Morimoto T, Yamori M, Asai K, et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in preclinical stage of arthritis patients. *PloS one*. 2015;10(4):e0122121.
24. Potikuri D, Dannana KC, Kanchinadam S, Agrawal S, Kancharla A, Rajasekhar L, et al. Periodontal disease is significantly higher in non-smoking treatment-naïve rheumatoid arthritis patients: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1541-4.
25. Scher JU, Bretz WA, Abramson SB. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis: modifiable risk factors? *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(4):424-9.
26. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):113-22.
27. Bender P, Burgin WB, Sculean A, Eick S. Serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis* in patients with and without rheumatoid arthritis - a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2017;21(1):33-42.
28. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(3):134-7.
29. Biyikoglu B, Buduneli N, Aksu K, Nalbantsoy A, Lappin DF, Evrenosoglu E, et al. Periodontal therapy in chronic periodontitis lowers gingival crevicular fluid interleukin-1 β and DAS28 in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2013;33(10):2607-16.
30. Shimada A, Kobayashi T, Ito S, Okada M, Murasawa A, Nakazono K, et al. Expression of anti-*Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontal Res*. 2016;51(1):103-11.
31. Pinho Mde N, Oliveira RD, Novaes AB, Jr., Voltarelli JC. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. *Brazilian dental journal*. 2009;20(5):355-64.
32. Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Abe A, Murasawa A, et al. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of periodontology*. 2013;84(12):e74-84.
33. Calderaro DC, Correa JD, Ferreira GA, Barbosa IG, Martins CC, Silva TA, et al. Influence of periodontal treatment on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Reumatol*. 2016.
34. Kurgan S, Onder C, Balci N, Fentoglu O, Eser F, Balseven M, et al. Gingival crevicular fluid tissue/blood vessel-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-2 levels in patients with rheumatoid arthritis: effects of nonsurgical periodontal therapy. *J Periodontal Res*. 2016.
35. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Online Kensaku. 2014;35(3):154-5.
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med*. 2009;3(3):e123-30.
37. Atkins D BD, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004.
38. Ranade SB DS. Is there a relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis ? *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2012.
39. Carranza FA NM, Takei H, Klokkevold PR. Carranza's Clinical Periodontology. ed, editor. St. Louis: Elsevier Brasil; 2012.
40. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(2):R61.

41. Lundgren D, Asklow B, Thorstensson H, Harefeldt AM. Success rates in periodontal treatment as related to choice of evaluation criteria. Presentation of an evaluation criteria staircase for cost-benefit use. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(1):23-30.
42. Plessas A. Nonsurgical periodontal treatment: review of the evidence. *Oral Health Dent Manag*. 2014;13(1):71-80.
43. Alessandra N. Porto¹ ÁHB, Tereza A. D. V. Semenoff¹, Christiane N. Lima² , Juliana D. Silva³, Iussif M. Neto⁴, Alex Semenoff Segundo¹. Evaluation of the Success of Nonsurgical Periodontal Therapy. Short Time Follow-up. *Rev Odontol Bras Central* 2012;21.
44. Lindhe J KT, Lanf N. *Clinical periodontology and implant dentistry* ed, editor: Guanabara Koogan S.A.; 2005.
45. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(8):1477-85.
46. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):407-9.
47. Payne JB, Golub LM, Thiele GM, Mikuls TR. The Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Periodontist's Perspective. *Current oral health reports*. 2015;2:20-9.
48. Kjeldsen M, Holmstrup P, Bendtzen K. Marginal periodontitis and cytokines: a review of the literature. *Journal of periodontology*. 1993;64(11):1013-22.
49. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res*. 2006;85(7):596-607.
50. Toussiot E, Wendling D. The use of TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(13):2089-107.
51. Toyman U, Tuter G, Kurtis B, Kivrak E, Bozkurt S, Yucel AA, et al. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1-beta in patients with different periodontal diseases. *J Periodontal Res*. 2015;50(1):44-51.
52. Rakic JM, Maillard C, Jost M, Bajou K, Masson V, Devy L, et al. Role of plasminogen activator-plasmin system in tumor angiogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(3):463-73.
53. Croucher DR, Saunders DN, Lobov S, Ranson M. Revisiting the biological roles of PAI2 (SERPINB2) in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(7):535-45.

Anexos

ANEXO 1- Grelha de extração de dado

Informação do estudo		
Gingival crevicular fluid tissue/blood vessel-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-2 levels in patients with rheumatoid arthritis: effects of nonsurgical periodontal therapy. Kurgan et al		
Objetivo de estudo	Avaliar o efeito do tratamento periodontal não-cirúrgico sobre os parâmetros periodontais clínicos e níveis de fluido crevicular gengival de t-PA e PAI-2 em pacientes com periodontite crônica, com ou sem RA.	
Tipo de estudo	Caso-controlo	
Conflito de interesses	Não apresenta	
Aprovado por	Ankara University, Faculty of Dentistry Ethics Committee	
Características do estudo		
Número de pacientes	Total: 50 pacientes com RA+PC 15 Pacientes PC+H 15 pacientes controlo (sem RA e sem Periodontite)	41 Homens 9 Mulheres (Idade: 49.3±12.8 anos) 8 mulheres 7 Homens (Idade: 42.1±7.39 anos) 9 mulheres 6 homens (Idade: 39.3±7.4 anos)
Tratamento	P e G tratados consoante a sua condição Controlo- sem tratamento	
Tempo avaliação	Baseline e após 3 meses nos grupos que se submetem ao tratamento periodontal e só na baseline no controlo	
Diagnostico RA	Dada por reumatologistas segundo American College of Rheumatology Criteria Recrutamento: Physical Medicine and Rehabilitation Clinic of Numune Hospital, Ankara, Turkey Duração da doença e registo de tratamento registados.	
Mantém terapêutica anti-reumática?	N/A	
Diagnóstico DP	Observação clínica+ raio-x Periodontite: ≥10 dentes presentes com ≥5mm de perda de inserção clínica nos últimos 3 dentes + inflamação clínica	
Controlo	Recrutados: Faculty of Dentistry, Ankara University Boa higiene oral, sem história de doença periodontal PS≤3mm, PIC ≤1mm + sem sinais de inflamação clínica	
Fumadores	Incluídos. +10 cig/dia ≥5anos Ou não fumadores: não fumam há mais de 2 anos ou nunca fumaram	
Excluídos	Presença de menos 10 dentes	

	<p>Medicação atual que afete a saúde gengival (<i>calciumchannel blockers, phenytoin, cyclosporine and hormone replacement therapy</i>)</p> <p>Terapia biológica para RA (fator de necrose anti-tumoral)</p> <p>Terapêutica antibiótica nos últimos 3 meses</p> <p>Terapêutica periodontal nos últimos 6 meses</p> <p>Tratamento cirúrgico periodontal nos últimos 12 meses</p>
Examinador	Periodontia por um examinador treinado e calibrado (C.O.) que não estava envolvido na prestação de cuidados
Tipo de Tratamento	<p>Instruções de HO a todos os pacientes</p> <p>Gengivite: desbridamento supra e infragengival com Ultrassom e polimento coronário</p> <p>Periodontite: curetagem e alisamento radicular com ultrassons e instrumentos manuais sob anestesia (2 sessões com intervalo de 1 semana)</p> <p>Não receitada qualquer tipo de medicação</p> <p>Pacientes sem doença periodontal e sistêmica (controle): não recebem tratamento periodontal.</p>
Duração de tratamento	Consultas de manutenção de 4 em 4 semanas com verificação do estado inflamatório gengival
Periodontologista	Todos os tratamentos periodontais supracitados foram realizados por um único periodontista, diferente do examinador
Parametros avaliados	
RA	<p>DAS28+ Avaliação das articulações</p> <p>ESR, FR E CRP determinados para todos os indivíduos</p> <p>Todas as avaliações foram realizadas por um único reumatologista, no Nunume Hospital clinical laboratory.</p>
DP	<p>Número de dentes</p> <p>PS (Profundidade Sondagem)</p> <p>IG(índice gengival)</p> <p>IP(índice placa)</p> <p>Nível de inserção clínica</p> <p>SS(sangramento à sondagem %)</p>
examinador	Único independente da aplicação do tratamento
Amostras de fluído crevicular	
Recolha	t-PA, PAI-2
Processo	Informação detalhada e completa.
Processamento e análise	
Método	ELISA

Análise estatística	
Reprodutibilidade do examinador	Informação detalhada e completa.
Intervalos de confiança fornecidos?	Informação detalhada e completa.
Cálculos de poder fornecidos?	Informação detalhada e completa.
Análise estatística	Informação detalhada e completa.

ANEXO 2- Critérios de inclusão e exclusão dos artigos incluídos

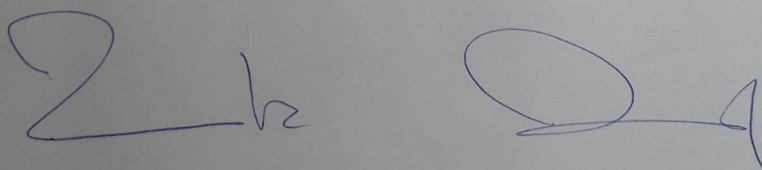
	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<i>Al-Katma et al.</i> (2007)	≥30 anos, Diagnóstico de RA ativa, Periodontite crónica generalizada leve a moderada há pelo menos 3 anos, ≥20 dentes.	Grávidas, Fumadores ou ex-fumadores há menos de 10 anos, Terapêutica periodontal nos últimos 3 meses, Terapêutica antibiótica nos últimos 300 dias, Alteração da medicação para RA antes 2 semanas e durante as 8 semanas de estudo, Xerostomia grave, Condições sistémicas concomitantes tal como diabetes e outras doenças autoimunes, Infeções crónicas que comprometam o controlo da placa e promovam atividade de AR.
<i>Ortiz et al.</i> (2009)	≥30 anos, Diagnóstico de RA ativa, Periodontite crónica generalizada severa, ≥20 dentes presentes.	Grávidas, Pacientes com diabetes, Pacientes com xerostomia severa, Fumadores, Terapêutica antibiótica nos últimos 3 meses.
<i>Pinho et al.</i> (2009)	Pacientes com AR e DP. AR: American College of Rheumatology Criteria, diagnosticado entre os últimos 6 meses e 10 anos. Periodontite: ≥2 dentes com ≥6mm de perda de inserção clínica e ≥5mm PS em ≥1 dentes, pelo menos 20 dentes.	Fumadores, Pacientes com outra doença sistémica, Grávidas e lactantes, Terapêutica antibiótica nos últimos 3 meses.
<i>Okada et al.</i> (2009)	Pacientes com AR e DP. AR: American College of Rheumatology Criteria 2010 e 1987 revised classification criteria of the American Rheumatism Association. Periodontite: pelo menos um local com perda de inserção clínica de ≥ 4 mm e grau de periodontite deve focar-se entre a ligeira e moderada e determinada de acordo com a classificação da American Academy of Periodontology.	Grávidas, Pacientes com diabetes, Terapêutica periodontal nos últimos 3 meses, Terapêutica antibiótica nos últimos 3 meses.
<i>Shimada et al.</i> (2013)	Pacientes com AR e DP. AR: American College of Rheumatology Criteria 2010 e 1987 revised classification criteria of the American Rheumatism Association. Periodontite: pelo menos um local com perda de inserção clínica de ≥ 3 mm e a severidade da periodontite foi determinada	Grávidas, Pacientes com diabetes, Ter menos que 15 dentes, Terapêutica periodontal nos últimos 3 meses.

	de acordo com a classificação da American Academy of Periodontology.	
<i>Kurgan et al.</i> (2015)	Pacientes com AR e periodontite AR: American College of Rheumatology Criteria. Periodontite: ≥10 dentes presentes com >5mm de perda de inserção clínica em ≥3 dentes + inflamação clínica.	Pacientes com periodontite agressiva, Pacientes com outra doença sistêmica que interfira com a DP, Grávidas, Terapia biológica para RA (Anti-TNF), Terapêutica antibiótica nos últimos 3 meses, Terapêutica periodontal nos últimos 6 meses.
<i>Kurgan et al.</i> (2016)	Pacientes com AR e periodontite AR: American College of Rheumatology Criteria. Periodontite: ≥10 dentes presentes com >5mm de perda de inserção clínica em ≥3 dentes + inflamação clínica.	Pacientes com periodontite agressiva, Pacientes com outra doença sistêmica que interfira com a DP, Grávidas, Terapia biológica para RA (Anti-TNF), Terapêutica antibiótica nos últimos 3 meses, Terapêutica periodontal nos últimos 6 meses.

Parecer

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela estudante Ana Sofia Silva Ferreira com o título: “A Relação da Periodontite com a Artrite Reumatóide e o Efeito do tratamento periodontal no quadro clínico de pacientes com AR” está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

A Orientadora

Two handwritten signatures in blue ink. The signature on the left is stylized, starting with a large 'Z' and ending with a horizontal line. The signature on the right is also stylized, starting with a large 'D' and ending with a horizontal line.

DECLARAÇÃO

Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

23 / 05 / 2027

Sofia Ferreira

O / A investigador(a)